Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. von Romberg.

Bedingungen und Menge der Cholinausscheidung im Harn

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Selevkos Petropuliadis
aus Alexandrien

1928
VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. von Romberg.

Bedingungen und Menge der Cholinausscheidung im Harn

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Selevkos Petropuliadis
aus Alexandrien

1928
VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

BIBLIOTHEEK
RIJKS
UNIV.
LEIDEN

Daß der Harn Cholin enthält, ist bekannt, aber nur wenige Autoren haben festzustellen versucht, wieviel Cholin den Körper durch den Harn verläßt. Auch wissen wir kaum etwas über die Abhängigkeit der Cholinausscheidung von der Zufuhr von Cholin oder von Cholinverbindungen, deren wichtigste die Glyzerinphosphorsäureverbindung, das Lezithin, ist. Die Beziehungen der Cholinausscheidung zum gesamten Stoffwechsel sind noch nicht geklärt.

Für den Kliniker sind diese Verhältnisse wichtig geworden, seitdem die Cholindarreichung in die Therapie eingeführt ist.

Fortlaufende Untersuchungen an ein und demselben Menschen und Tier in der 24stündigen Urinmenge fehlen völlig. Die von einigen Autoren gefundenen prozentualen Werte in beliebigen Harnportionen verschiedener Menschen besagen über den Cholinhaushalt wenig, da die Ernährung und die 24stündige Menge bisher nicht berücksichtigt wurden.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden bestimmt:

1. Die tägliche Menge der Cholinausscheidung beim Menschen, Hund und Kaninchen.

2. Die Ausscheidung des Cholins nach peroraler, duodenaler, rektaler, subkutaner und intravenöser Darreichung von Cholinchlorid.

3. Die Ausscheidung des Cholins nach Lezithinzufuhr.

4. Die Ausscheidung bei verschiedenen Erkrankungen.

Methodik.

Die quantitative Bestimmung kleiner Cholinmengen erfordert erstens eine sorgfältige chemische Vorbereitung, in der das Cholin in das biologisch viel wirksamere Azetylcholin umgewandelt wird, und sodann eine biologische Austitrierung des gewonnenen Azetylcholins, für die verschiedene Methoden angegeben sind[1]). Wir verwandten eine Prüfung am isolierten Froschherzen, die sich an die Methode von Reid Hunt, Führer und von Heesch anlehnt und auf unsere Anregung von Kahlson in eine für klinische Reihenuntersuchungen geeignete Form gebracht wurde.

Eine der Hauptschwierigkeiten beruhte bis jetzt auf der wechselnden Empfindlichkeit des Herzens. Durch eine Reihe von Vorvergiftungen mit Azetylcholinlösungen gelang es aber, eine Konstanz der Empfindlichkeit zu erreichen, die bei der laufenden Titration durch eingeschobene Zwischeneichungen dauernd kontrolliert wurde. Auch erwies es sich als vorteilhafter, nicht die Schwelle der Giftwirkung auf das Herz, auch nicht den diastolischen Herzstillstand zum Maßstab zu nehmen, wie Reid Hunt, Führer u. a., sondern einen mittleren Vergiftungsgrad, der durch das Verhältnis der kymographisch aufgezeichneten Kontraktionshöhe vor der Vergiftung und nach maximaler Giftwirkung meßbar war. Die Einzelheiten gehen aus einer demnächst erscheinenden Arbeit von Kahlson hervor.

Chemische Vorbereitung.

Nach vielfachen Vorversuchen bewährte sich folgendes Verfahren.

Spezifisches Gewicht und Reaktion der 24stündigen Urinmenge wurden bestimmt. Von dem scharf zentrifugierten klaren Urin wurden 2 ccm tropfenweise in ein Reagenzglas gegeben, das 4—5 ccm Acetonum purum enthielt. Die durch einen Niederschlag sich trübende Flüssigkeit blieb 5 Minuten stehen und wurde einige Male umgeschüttelt. Dann wurde sie durch ein Jenaer Porzellanfilter abgesaugt. Die klare Lösung kam in eine Schale mit chemisch reinem Quarzsand. Aus dem Schälchen wurde im Trockenschrank bei einer Temperatur unter 60° C das Azeton verjagt und sodann bei einer Temperatur von 70—80° C das Urinwasser bis zur völligen Trocknung des Sandes verdampft. Die Überführung des Cholins in Azetylcholin erfolgte nach den Angaben von Guggenheim und Löffler, und zwar in zugeschmolzenen Glasröhrchen. In ein Jenaer Reagenzröhrchen kamen ungefähr 0,5 ccm Azetylchlorid Kahlbaum. Der trockene Quarzsand wurde kalt zugesetzt, die Röhrchen wurden zugeschmolzen und blieben bis zum nächsten Tag bei einer Temperatur von 70° C im Trockenschrank. Das von anderer Seite vorgeschlagene Wasserbad von 100° C ist wegen der Explosionsgefahr nicht empfehlenswert. Am nächsten Tag wurde das Röhrchen nach vorherigem Erkalten durch Zerbrechen der Spitze mittels Tiegelzange eröffnet, der Sand wurde in einem Schälchen mehr als 1 Stunde im Trockenschrank einer Temperatur von 70—80° C ausgesetzt, bis der charakteristische Azetylchlorid-

1) Nach Abschluß unserer Versuche erschien die zusammenfassende Darstellung der physiologischen Cholinbestimmung durch L. W. le Heux im Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden 1924, Abt. V, Teil 3B, Hft. 4 (Urban & Schwarzenberg).

geruch verschwand. Nach dem Erkalten wurde der Quarzsand in 100 ccm froschisotoner Ringerlösung aufgenommen und filtriert. Die gewonnene Flüssigkeit, die einer Konzentration von 1 : 50 entsprach, diente als Stammlösung für weitere Verdünnungen, die am isolierten überlebenden Froschherzen (W. Straub) geprüft wurden.

Guggenheim und Löffler haben eine Methode am überlebenden Meerschweinchendarm angegeben. Eine kritische Durchprüfung dieser und anderer Darmmethoden, die durch E. Roeckl ausgeführt wurde, ergab so viel Schwierigkeiten und Fehlerquellen, daß wir auf diese Methode verzichten mußten.

Wie schon Reid Hunt und Guggenheim und Löffler feststellten, hat nur das Azetylprodukt des Cholins in den verwandten Verdünnungen den charakteristischen Einfluß auf das überlebende Organ. Kontrollversuche haben ergeben, daß die Aktivität der azetylierten Flüssigkeit unbedenklich auf die Anwesenheit von Cholin zurückgeführt werden darf. (Reid Hunt: Kontrollversuche mit Kreatin und Cholesterin nach Azetylierung. Guggenheim und Löffler: Kontrollversuche mit Harnstoff, Aminoäthylalkohol und Azetylprodukten von Aminosäuren.)

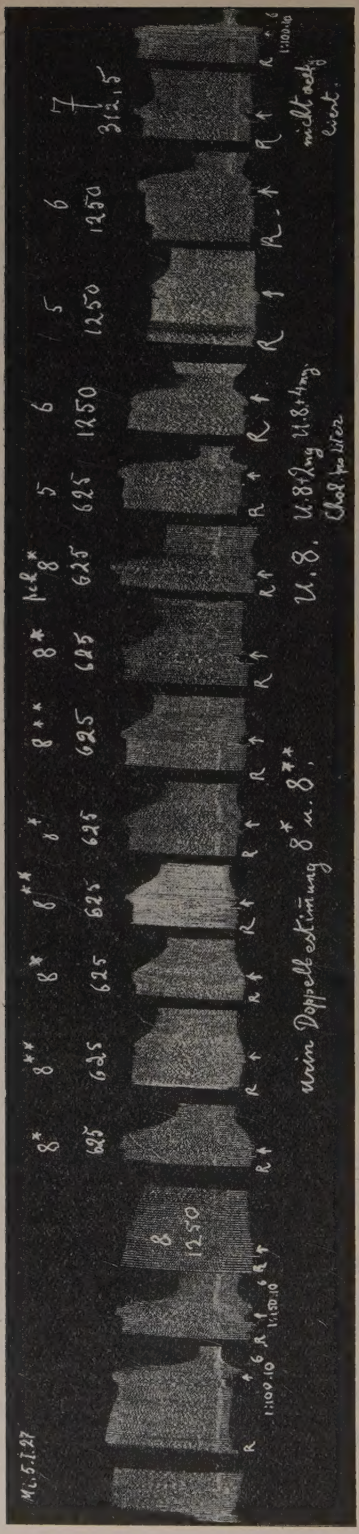
Kontrolle der Methode.

Daß schon kleine Schwankungen des Cholingehaltes des Urins deutlich am Froschherzen nachweisbar sind, beweist folgender Versuch, der in Kurve 1, S. 132 wiedergegeben ist.

Je 2 ccm eines menschlichen Urins U. 8 wurden in oben beschriebener Weise chemisch vorbereitet und azetyliert (U. 8* und 8**). Außerdem wurden zu 500 ccm des unvorbereiteten Urins U. 8 1 ccm einer 0,1%igen Cholinchloridlösung zugesetzt. Von diesem Harn wurden ebenfalls 2 ccm (die also 0,004 mg Cholinchlorid mehr erhielten) azetyliert (5).

Endlich wurden zu 250 ccm des unvorbereiteten Urins U. 8 1 ccm einer 0,1%igen Cholinchloridlösung zugesetzt. Von diesem Harn wurden gleichfalls 2 ccm, die also 0,008 mg Cholinchlorid mehr enthielten, wie oben azetyliert (6).

Nachdem Konstanz der Empfindlichkeit des Herzens erreicht ist, erkennt man, daß eine Verdünnung des azetylierten Urins U. 8 von 1 : 625 nur eine geringe Herabsetzung der Kontraktionshöhe des Froschherzmuskels bewirkt, dagegen ist die Wirkung des Azetylproduktes des Urins 5, der 2 mg pro Liter mehr erhielt, bedeutend stärker. Sie entspricht etwa der Wirkung von 1 : 100 Millionen Azetylcholin. Das Azetylprodukt des Urins 6, dem 4 mg Cholin pro Liter zugesetzt waren, ist bereits in eine Verdünnung von 1 : 1250 wirksamer als der Urin U. 8 in der Verdünnung 1 : 625. (Die drei- und vierstelligen Zahlen über den



Kurve 1.

Kurven bezeichnen den Grad der Verdünnung.)

Hieraus ergibt sich, daß Unterschiede von 2 mg Cholin pro Liter leicht am Froschherzen nachweisbar sind.

In weiteren Kontrollen wurde festgestellt, daß der mit Azeton und Quarzsand vorbehandelte, aber nicht mit Azetylchlorid azetylierte Urin auch in eine Konzentration von 1 : 312,5 auf das Froschherz fast wirkungslos war (7).

Versuche an Tieren und Menschen.

A. Die Angaben der Literatur.

Bevor Reid Hunt, später unabhängig von ihm Guggenheim und Löffler, ihre biologischen Methoden angaben, wurde die Cholinmenge im Harn und anderen Körperflüssigkeiten auf rein chemischem Wege bestimmt. Bei den geringen Mengen, die in Frage kommen, ist nicht zu verwundern, daß die Ergebnisse ungenau und widerspruchsvoll waren. So konnten Donath, Mott und Halliburton, v. Hoesslin kein Cholin im Harn nachweisen, auch dann nicht, wenn Cholin verfüttert oder intravenös und subkutan injiziert wurde. Gumbrecht fand in 11 l normalem Menschenharn kein Cholin. Nur bei subkutaner Injektion großer Cholinmengen (1 g bei einem Kaninchen von 1,75 kg Gewicht) erschien es im Harn.

Franchini gibt an, daß nach Lezithinfütterung bei Kaninchen Glyzerinphosphorsäure und Ameisensäure als Spaltprodukt des Cholins auftraten, aber nicht Cholin selbst. Auch Ph. Ellinger fand bei Kaninchen und Hunden nach intravenöser

Cholininjektion im Urin kein Cholin, dagegen bis zur Hälfte der zugeführten Menge in der Haut.

Erst auf biologischem Wege nach Überführung in Azetylcholin gelang der regelmäßige Cholinnachweis im Harn (Reid Hunt). Guggenheim und Löffler fanden ebenso wie Reid Hunt im Liter Harn 2—10 mg. Wodurch die Differenzen entstanden, haben sie nicht untersucht, sie weisen aber auf individuelle Schwankungen und die Bedeutung der Nahrungszusammensetzung hin. Beziehungen zu Krankheiten fanden sie weder im Harn noch im Blutserum oder in der Spinalflüssigkeit.

In einer neueren Arbeit von Shanks (1923) wird auf Grund von Kaninchen- und Rattenversuchen festgestellt, daß, wenn Cholin überhaupt im Harn auftrete, dies nur in geringen Mengen der Fall sei. Nach oraler Anwendung von 1—2 g pro Kilogramm erschien nichts im Urin, nach subkutaner und intravenöser Anwendung nur ein kleiner Prozentsatz.

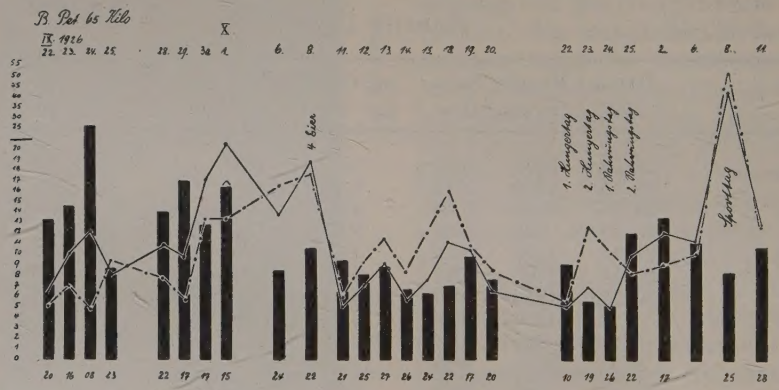
Eigene Versuche.

Zunächst wurden bei einigen ausgewählten, normalen Personen laufende Bestimmungen des Cholins im Harn gemacht. Die Tabelle 1 gibt die Resultate bei einem 65 kg schweren, 171 cm großen Mann (Arzt) wieder.

Tabelle 1.

	Datum 1926	Menge in ccm	Spez. Gew.	mg Cholin pro Liter	Gesamtmenge Cholin in mg	Bemerkungen
	22. IX.	1230	1020	5,2	6,4	—
	23. IX.	1460	1016	6,96	10,1	—
	24. IX.	2540	1008	4,82	12,24	—
	25. IX.	860	1023	9,45	8,12	—
	28. IX.	1405	1022	7,8	10,96	—
	29. IX.	1700	1017	5,76	9,8	—
	30. IX.	1280	1017	13,4	17,0	—
	1. X.	1640	1015	13,4	21,97	—
	6. X.	840	1024	16,5	13,9	—
	8. X.	1085	1022	17,7	18,85	4 Eier
	11. X.	925	1021	5,94	etwa 5,0	—
	12. X.	800	1025	8,9	7,0	—
	13. X.	880	1027	10,5	9,2	—
	14. X.	688	1026	8,3	5,71	—
	15. X.	625	1024	12,0	7,5	—
	18. X.	700	1022	16,0	11,2	—
	19. X.	970	1017	10,8	10,7	—
	20. X.	760	1020	8,5	6,46	—
1. Hungertag	22. X.	900	1010	5,5	5,0	—
2. »	23. X.	550	1019	12,5	6,87	—
1. Nahrungstag	24. X.	510	1026	10,0	5,0	—
2. »	25. X.	1194	1022	8,2	9,78	—
	2. XI.	1380	1017	9,0	12,0	—
	6. XI.	1112	—	10,0	11,0	—
Sporttag	8. XI.	820	1025	50,0	41,0	—
	11. XI.	1060	1028	12,5	13,25	—

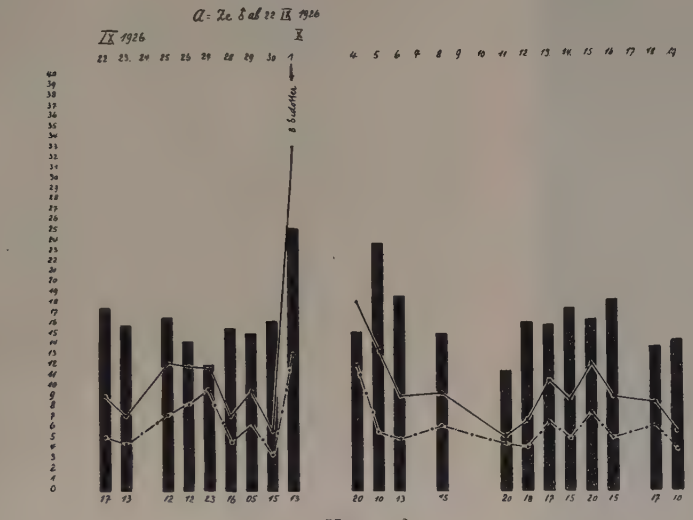
Der Gehalt an Cholin schwankt hier zwischen 5 und 50 mg pro Liter. Die auf die 24stündige Harnmenge berechnete Cholinausscheidung liegt zwischen 5 und 40 mg. Es fanden sich also recht beträchtliche Schwankungen. Einige Aufklärung über diese Differenzen brachte die Verfolgung der Lebensweise. Die untere Grenze der ausgeschiedenen Cholinmenge wurde an Hungertagen erreicht (22., 23. X. 1926), dagegen stieg die ausgeschiedene Cholinmenge an, wenn lezithinreiche Nahrung gegeben wurde, z. B. am 8. X. 1926, wo der Nahrung 4 Eier zugelegt wurden. Bei späteren Versuchen hat sich diese Gesetzmäßigkeit weiter beweisen lassen. In auffälliger Weise stieg die Cholinausscheidung an am 8. XI. 1926, einem Tage, an dem entgegen den sonstigen Gewohnheiten exzessive sportliche Betätigung stattfand. Die Harnmenge sank an diesem Tage auf niedrige Werte, während der Cholingehalt des Harns pro Liter auf 50 mg d. h. 41 mg in 24 Stunden anstieg. Diese Vermehrung übersteigt den Durchschnittswert ungefähr um das 3fache. Diese Tatsache scheint von besonderem Interesse zu sein. Eine Übersicht über die laufenden Bestimmungen gibt Kurve 2 wieder.



Kurve 2. Schwarze Säulen = Harnmenge, ausgezogene Linie = Cholinmenge in 24 Stunden, unterbrochene Linie = Cholin pro Liter, seitliche Zahlen = mg.

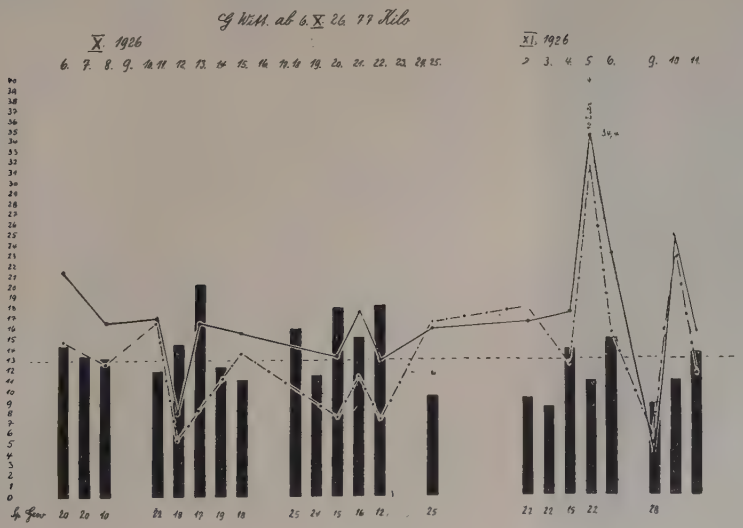
Bei einer weiteren Versuchsperson von 62 kg, deren Cholinwerte im sauren Urin auf Kurve 3 wiedergegeben sind, steigt die ausgeschiedene Cholinmenge bei lezithinreicher Nahrung (8 Eidotter) auf den auffällig hohen Wert von 32,9 mg in 24 Stunden an. Aus diesem Versuch ergibt sich eindeutig, daß es nicht genügt, wenn man nur die prozentuale Cholinmenge bestimmt, denn an diesem Tage erreichte die Cholinmenge pro Liter nur 13,11, ein Wert, der über die wirklich ausgeschiedene Quantität

Cholin ein falsches Bild geben könnte. (Auf die Wiedergabe dieser und folgender Tabellen wird aus äußeren Gründen verzichtet.)

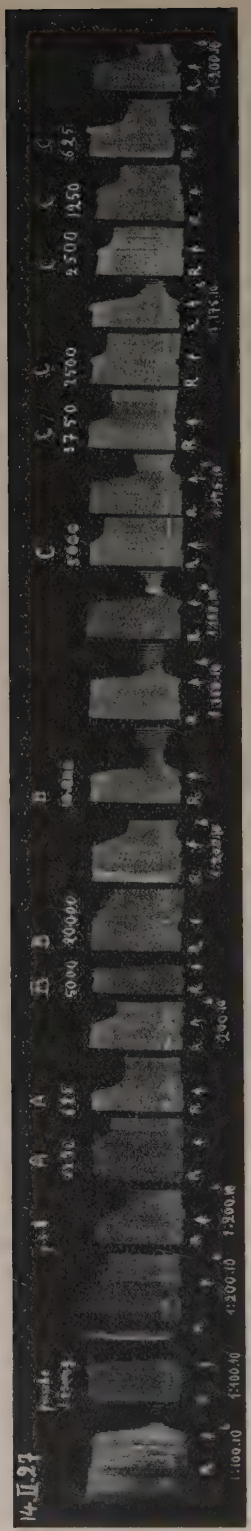


Kurve 3.

Der Einfluß lezithinreicher Nahrung ist weiterhin bei der dritten Versuchsperson erkennbar, bei der die Cholinausscheidung nach Zulage von 10 Eidottern prozentual und in der 24stündigen Menge auf mehr als das Doppelte ansteigt (Kurve 4).



Kurve 4.



Kurve 5. *B* = Lezithintag, 8 Eidotter.

In einem weiteren kurzen Versuch an einer gesunden weiblichen Person ergab sich eine Gesamtausscheidung von 13 mg Harncholin in 24 Stunden. Nach Zulage von 8 Eidottern stieg das Harncholin auf 30 mg in 24 Stunden an. Wir sehen aus diesen Versuchen, die unter sorgfältiger Berücksichtigung aller Fehlerquellen angestellt wurden, daß die Ausscheidung von Cholin im Harn weitgehend von der Nahrung abhängig ist. Lezithinreiche Nahrung führt zu erheblicher Vermehrung. Desgleichen scheint auch die übrige Lebensweise eine Rolle zu spielen, da ein Sporttag ganz außergewöhnlich hohe Werte ergab.

Um diese Verhältnisse weiter zu prüfen, wurden Tierversuche an einem Hunde und Kaninchen angestellt. Dabei ergab sich, daß auch bei diesen Tieren der normale Durchschnittswert von Cholin im Harn nach Lezithinzufuhr (Eidotter) zunahm.

Während z. B. in einem der Versuche das azetylierte Produkt des Hundeharns vor der Lezithindarreichung in einer Verdünnung von 1 : 625 die Kontraktionshöhe des Froschherzens so weit herabminderte, wie eine Azetylcholinlösung von 1 : 200 Millionen, konnte nach Zufuhr von 8 Eidottern bereits eine Wirkung des Azetylproduktes in einer Verdünnung von 1 : 10000 beobachtet werden, was 1 : 150 Millionen Azetylcholin etwa entsprach (Kurve vom 14. II. 1927).

Es schien nun wichtig zu wissen, ob und wieweit auch die Zufuhr reinen Cholinchlorids im Harn erkennbar wurde.

Einem 2,6 kg schweren Kaninchen wurden 190 mg Cholinum hydrochloricum in 19 ccm aqua dest. stomachal durch Schlundsonde eingeführt. Das Azetylprodukt des an diesem Tage gelassenen Harns zeigte sich nicht wirk-

samer als das Azetylprodukt des Harns von vorhergehenden Tagen. Dieser Versuch deckt sich demnach mit den Ergebnissen von Shanks an Ratten. Auch beim Menschen wurde nach 0,6 g Cholin. hydrochloricum per os keine Erhöhung der Cholinausscheidung im Harn von uns gefunden.

Obwohl es kaum denkbar war, daß das Cholinchlorid im sauren Magensaft zerstört wurde, gaben wir in zwei weiteren Versuchen am Menschen 0,6 g Cholinchlorid durch die Duodenalsonde. Im ersten Duodenalversuch stieg die Gesamtausscheidung von 8,75 mg Cholin auf 15,4 mg nach Cholindarreichung an. Dieser Versuch war nicht beweisend, da die erhöhte Menge noch im Bereich der normalen Schwankungen lag. Bei einem zweiten Versuch fand sich überhaupt keine Steigerung der Cholinausscheidung im Harn.

Nachdem die stomachale und duodenale Zufuhr von Cholinchlorid im Harn nicht nachzuweisen war, wurden Versuche mit rektaler Anwendung angestellt. Wenn auch auf Grund von Versuchen von Guggenheim und Löffler angenommen wird, daß die Leber Cholin nicht zu zerstören vermag, so ist diese Annahme doch noch nicht sicher bewiesen, da sie auf Versuchen an der überlebenden Leber beruht. Es war immerhin möglich, daß eine Umgehung des Pfortadersystems durch rektale Infusion des Cholins beim Menschen von vermehrter Ausscheidung im Harn gefolgt war. Dies hat sich zu unserer Überraschung bestätigt. Bei einem 40 kg schweren, wegen einer Depression in der Klinik aufgenommenen männlichen Patienten wurde zunächst 22 Tage lang die Cholinausscheidung im Harn verfolgt. Wenn man von zwei medikamentös gestörten Tagen (13. und 14.) absieht, schwankte die 24stündige Cholinmenge im Harn zwischen 4,5 und 11,52 mg. Am 23. Tage wurden 0,6 g Cholinchlorid in 240 ccm physiologischer Kochsalzlösung als Tropfeinlauf in 15 Minuten rektal gegeben. An diesem Tage fand sich die riesige Menge von 168 mg Cholin im 24stündigen Harn (s. Tabelle 2, S. 10).

Eine Nachprüfung bei einem weiteren Manne ergab nach rektaler Darreichung derselben Cholinchloridmenge eine Erhöhung des Harncholins von 6 mg am Tage vorher auf 30,8 mg am Versuchstag.

Diese Feststellung ist von hohem Interesse, denn bisher galt nur der parenterale (subkutane oder intravenöse) Weg als der einzig mögliche, um Cholin in wirksamer Menge in den Kreislauf zu bringen.

Die Cholinausscheidung im Harn nach intravenöser Darreichung wurde bereits von Shanks untersucht (Kaninchen). Um seine Ergebnisse nachzuprüfen, wurden Versuche an Kanichen angestellt.

Tabelle 2.
Moser, männlich, Depression.

Versuch Nr.	Datum	Menge in ccm	Spez. Gew.	mg Cholin pro Liter	Gesamtmenge Cholin in mg	Bemerkungen
1	1. X. 1926	830	1015	11,9	9,87	—
2	6. X. 1926	525	1025	12,63	6,63	—
3	9. X. 1926	875	—	9,2	8,0	—
4	11. X. 1926	930	1016	12,1	11,25	—
5	12. X. 1926	930	1011	6,54	6,0	—
6	13. X. 1926	865	1017	8,78	7,59	—
7	14. X. 1926	860	1019	12,2	10,5	—
8	15. X. 1926	640	1022	9,7	6,2	—
9	17. X. 1926	640	1024	10,5	6,72	—
10	31. X. 1926	700	1023	9,0	6,3	—
11	1. XI. 1926	600	—	12,5	7,5	—
12	2. XI. 1926	740	—	10,8	8,0	—
13	3. XI. 1926	1040	1010	71,5	74,36	Cholin intravenös.
14	6. XI. 1926	500	1023	Atropin	—	—
15	7. XI. 1926	360	1023	19,0	6,84	—
16	8. XI. 1926	535	—	15,0	8,0	—
17	9. XI. 1926	1060	1010	6,3	6,68	—
18	10. XI. 1926	700	—	12,5	8,75	—
19	8. XII. 1926	500	1027	12,5	6,25	—
20	10. XII. 1926	700	1020	10,0	7,0	—
21	11. XII. 1926	400	1025	13,5	5,4	—
22	12. XII. 1926	800	1020	7,5	6,0	—
23	15. I. 1927	1400	1020	120,0	168,0	Cholin rektal.
24	16. I. 1927	900	1023	18,0	16,2	—
25	17. I. 1927	500	1020	12,0	6,0	—
26	18. I. 1927	900	1019	20,0	18,0	—
27	21. I. 1927	700	1020	20,83	14,58	—
28	19. II. 1927	1000	1020	18,8	18,8	—
29	20. II. 1927	1200	1020	15,0	18,0	—

Versuch 1.

Ein Kaninchen von 3 kg Gewicht erhielt 50 mg Cholinchlorid in 2,5%iger Lösung in die Ohrvene injiziert. Während an den Tagen vor und nach der Injektion das Azetylprodukt des sauren Urins in einer Verdünnung von 1 : 1250 auf das Froschherz schwächer einwirkte, als Azetylcholin in einer Verdünnung von 1 : 200 Millionen, wirkte das Azetylprodukt des Urins am Tage der Injektion schon in einer Verdünnung 1 : 5000 ebenso stark wie Azetylcholin 1 : 150 Millionen. Es ergab sich also, daß am Tage der Injektion erheblich mehr wirksames Cholin im Harn ausgeschieden wurde. Die Proben an den nächsten 3 Tagen fielen wieder wie vor der Injektion aus. Die ausgeschiedene Urinmenge in 24 Stunden schwankte von 50—65 ccm.

Versuch 2.

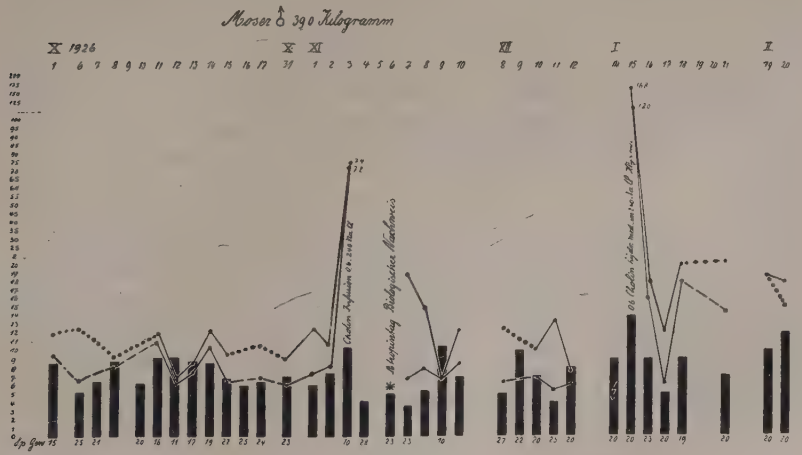
Bei einem Kaninchen von 3,5 kg Gewicht wurden 100 mg Cholinchlorid in die Ohrvene injiziert. Während am Tage vor der Injektion in 46 ccm saurem Urin das Azetylprodukt des Urins in einer Verdünnung von 1 : 1250 auf das Froschherz etwa so einwirkte wie Azetylcholin 1 : 50—100 Millionen, d. h. die Kontraktionshöhe des Herzens etwa auf die Hälfte herabdrückte, führte das Azetylprodukt am Tage nach der Injektion (am Injektionstag bestand Harnsperre) bereits in einer Verdünnung von 1 : 5000 sofortigen Stillstand des isolierten Froschherzens herbei. Noch in einer Verdünnung 1 : 20000 war das Azetylprodukt wirksamer als jenes vor der Injektion in einer Verdünnung 1 : 1250.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß nach intravenöser Injektion von Cholinchlorid eine erhebliche Cholinvermehrung im Harn auftritt.

Versuch 3.

Bei einem dritten Kaninchen von 2,6 kg Gewicht war der Harn alkalisch. Hier waren die Ergebnisse nicht eindeutig. Überhaupt eignet sich alkalischer Harn zu solchen Bestimmungen nicht, da mit einer Zersetzung des Cholins zu rechnen ist.

Bei Menschen ist die Cholinausscheidung im Urin nach intravenöser Darreichung von Cholinchlorid bisher noch nicht untersucht worden. Bei dem oben erwähnten depressiven Kranken (Tabelle 2),



Kurve 6.

dessen Ausscheidungskurve hier wiedergegeben ist, wurden am 3. XI. 1926 0,6 g Cholinchlorid in 240 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös infundiert.

Die Cholinausscheidung im Harn stieg an diesem Tage von 9 mg auf 74 mg an. Es fand also nach intravenöser Infusion eine erhebliche Mehrausscheidung im Harn statt.

Nach subkutaner Applikation wurde nur eine geringe Vermehrung der Cholinmenge im Harn beobachtet. Es wurden zwei Versuche am Kaninchen gemacht. Das erste Kaninchen erhielt 25 mg, das zweite 170 mg Cholinchlorid subkutan. Dieses Ergebnis bestätigt die Angaben von Shanks, daß nach subkutaner Injektion von 25—250 mg Cholin pro Kilogramm nur ein kleiner Prozentsatz im Harn wieder erscheint.

Im ganzen wurde bei einer größeren Anzahl von Versuchspersonen die ausgeschiedene Cholinmenge im Harn wiederholt bestimmt. Im Durchschnitt schwankte die Ausscheidung zwischen 3 und 20 mg in 24 Stunden. Unter diesen Personen befanden sich auch kranke.

Bei einem mit Insulin behandelten Diabeteskranken ergaben sich in drei 24stündigen Proben Werte von 4—9 mg. Bei einer Hypertonie (Blutdruck 210/155) Werte von 9—11 mg. Bei einer Lues cerebri 3—6 mg, bei einer Arteriosklerose mit Hypertonie und epileptischen Anfällen 9—11 mg. Bei einer Cirrhosis hepatis Werte von 9—10,3 mg. Bei einem jugendlichen Diabetes (Insulinbehandlung) 9—18 mg. Bei einem Patienten mit 162/94 Blutdruck (klinisch Niere frei, Digitalis, Theominal) 5,9—12,6 mg. Eine multiple Sklerose 6,5—13,2. Eine Tabes (gastrische Krisen) 5,76—11,9. Eine Bleivergiftung 9,6—11,5. Bei drei Glaukomfällen Werte von 5,5—20,2 mg. Bei einer zerebralen Sklerose mit 170/90 Blutdruck (71 Jahre alt, 65 kg Gewicht) dreimal 12,4—12,5 mg.

Folgende Bestimmungen enthalten außergewöhnlich hohe Cholinwerte: Bei einem 54 kg schweren Patienten mit einer schweren tödlichen Hirnblutung (Blutdruck 180/110) ergaben sich folgende Zahlen:

Datum	Urinmenge in ccm	Spez. Gew.	mg Cholin pro Liter	Gesamtmenge Cholin in mg
18. XII. 1926	1700	1005	39,0	66,3
19. XII. 1926	1700	1006	37,0	62,9
20. XII. 1926	2000	1005	28,0	56,0

Die Ursache der hohen Werte sahen wir in der Zerstörung lezithinreichen Hirngewebes.

Noch ein weiterer Fall ist von Interesse. Hier handelt es sich um einen Kranken mit ulzerierendem Magenkarzinom. Die Cholinmengen sind folgende:

Datum	Urinmenge in ccm	Spez. Gew.	mg Cholin pro Liter	Gesamtmenge Cholin in mg
13. III. 1927	1400	1015	5,5	7,7
14. III. 1927	1800	1013	25,0	45,0
15. III. 1927	1800	1011	25,0	45,0
16. III. 1927	1400	1015	33,5	46,9
6. IV. 1927	1340	1010	33,5	45,0
7. IV. 1927	2000	1010	25,0	50,0
8. IV. 1927	1600	1008	63,0	100,8
10. IV. 1927	1620	1010	20,0	32,8

An den ersten 4 Tagen erhielt der Kranke 3—6 Eier in je 24 Stunden. Der Verdacht lag nahe, daß diese lezithinreiche Nahrungszufuhr (Eier) die Ursache der vermehrten Cholinmengen im Harn war. Aber es ergab sich, daß auch nach verhältnismäßig lezithinfreier Nahrung die Cholinausscheidung hoch blieb. Auch hier führten wir diese Vermehrung der Cholinmengen auf den Gewebsbau zurück.

Das Krankenmaterial, dessen Cholinausscheidung untersucht wurde, ist noch gering. Aber schon die beiden letzten angeführten Fälle scheinen darauf hinzuweisen, daß bestimmte Beziehungen des Harncholins zu krankhaften Prozessen des Körpers bestehen.

Zusammenfassung.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden mit einem näher beschriebenen chemischen und biologischen Verfahren die Ausscheidungen von Cholin im Harn beim Menschen, Hund und Kaninchen unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

Es ergab sich, daß dauernd Cholin im Harn ausgeschieden wird. Die Cholinmengen im Harn sind abhängig von Nahrungszufuhr und Lebensweise. Sie sinken ab im Hunger und steigen beträchtlich an nach Lezithinzufuhr in der Nahrung, sowie bei starker sportlicher Betätigung. Bei Erkrankungen mit starkem Gewebszerfall (schwere Hirnblutung, ulzerierendes Magenkarzinom) fanden sich außergewöhnlich hohe Werte.

Nach stomachaler oder duodenaler Zufuhr von Cholinchlorid trat keine Cholinvermehrung im Harn ein, dagegen wurde nach rektaler oder intravenöser Darreichung von Cholinchlorid die Ausfuhr von Cholin im Harn erheblich gesteigert. Hieraus ergaben sich Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Cholintherapie.

Literatur.

1. Berg, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 30, S. 107. — 2. Donath, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 39, S. 526. — 3. Ellinger, Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 2336. — 4. Franchini, Chem. Zentralbl. 1908, Bd. 2, S. 1785. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. 1908, Bd. 7, S. 371. — 5. Führer, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 77. — 6. G. Guggenheim, Die biogenen Amine 1924. — 7. Guggenheim und Löffler, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 74, S. 208. — 8. Gumbrecht, Verhandl. d. 18. Kongresses f. inn. Med. 1900. — 9. Heesch, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1925, Bd. 209. S. 779. — 10. v. Hoesslin, Beitr. z. chem. physiol. Pathol. 1906, Bd. 8, S. 27. — 11. R. Hunt, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 1915, Bd. 7. — 12. Hunt and Taveau, Brit. med. journ. 1906, Bd. 2, S. 1788. — 13. Roeckl, Inaug.-Dissert. München 1926. — 14. Shanks, Journ. of physiol. 1923, Bd. 2 und 3, S. 230.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Selevkos Petropuliades, am 5. Oktober 1904 in Alexandrien als Sohn des Goldschmiedes Alkiviades Petropuliades. Vom Jahre 1916 bis 1921 besuchte ich das Averofion-Gymnasium in Alexandrien und erhielt dort das Zeugnis der Reife am 19. Juni 1921. Anschließend studierte ich zwei Semester Medizin an der Universität zu Athen. An der Universität Leipzig studierte ich fünf Semester. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Wintersemester 1925 an der Universität Leipzig ab. Das Staatsexamen bestand ich an der Universität München im Wintersemester 1927. Vom 1. Januar 1927 bis jetzt bin ich in der I. Medizinischen Klinik der Universität München als Volontärarzt tätig.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig